UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE-SAINT-LOUIS

Année 1973 No

# THÈSE

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

**Tania GRIMBERT-PIEKARSKI**
Née le 22 Juin 1947 à Paris

*Présentée et soutenue publiquement le*

# ASSOCIATION D'UNE OSTEONECROSE DES TÊTES FÉMORALES ET D'UNE OSTEOMALACIE PAR INTOLÉRANCE AU LACTOSE

*(A propos d'un cas)*

Président de Thèse : Monsieur S. de SEZE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI^e^
1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544721_0028

UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE-SAINT-LOUIS

Année 1973 N°

# THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

**Tania GRIMBERT-PIEKARSKI**
Née le 22 Juin 1947 à Paris

*Présentée et soutenue publiquement le*

# ASSOCIATION D'UNE OSTEONECROSE DES TÊTES FÉMORALES ET D'UNE OSTEOMALACIE PAR INTOLÉRANCE AU LACTOSE

*(A propos d'un cas)*

Président de Thèse : Monsieur S. de SEZE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI^e^
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Mari

A mon fils

A mes parents

A ma soeur

A Monsieur le Professeur S. de SEZE

Commandeur de la Légion d'honneur

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Professeur de clinique Rhumatologique au
Centre Vigo Petersen à l'hôpital Lariboisière

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Il a bien voulu m'accueillir dans son service

En témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect

A Madame le Docteur MAY

Ancien chef de clinique à la Faculté

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

Médecin du centre hospitalier de Gonesse

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse, et guidée tout au long de sa réalisation

Qui m'a initiée à la Rhumatologie et m'a honorée de sa confiance

En témoignage de mon attachement

A mon Maître le Professeur BLOCH-MICHEL

Médecin des Hôpitaux

Il m'a donné le goût de la Rhumatologie

En témoignage de ma profonde gratitude

Je remercie bien vivement

Mademoiselle le Docteur ARISTOFF

Ancien chef de clinique à la Faculté

Médecin Assistant du centre hospitalier de Gonesse

et Monsieur le Docteur GLOWINSKI

Médecin Assistant du centre hospitalier de Gonesse

Qui ont contribué à la réalisation de ce travail

Avec ma reconnaissance pour leurs conseils éclairés

A mes Maîtres des hôpitaux

Monsieur le Professeur CAUCHOIX

Monsieur le Professeur FAUVERT

Monsieur le Professeur agrégé BOIVIN

Madame le Docteur MAY

Monsieur le Professeur agrégé RYCKEWAERT

Monsieur le Professeur de SEZE

dont l'enseignement quotidien m'a été très précieux

# ASSOCIATION D'UNE OSTEONECROSE DES TETES FEMORALES ET D'UNE OSTEOMALACIE PAR INTOLERANCE AU LACTOSE

(A propos d'un cas)

-:-

# INTRODUCTION

L'observation qui fait l'objet de cette thèse nous a paru suffisamment peu banale par l'association d'une ostéonécrose bilatérale des têtes fémorales, d'une ostéomalacie, et d'une intolérance au lactose, pour mériter cette étude. Elle a soulevé plusieurs problèmes étiopathogéniques à propos desquels nous avons formulé des hypothèses, que nous avons cherchées à étayer par une étude des travaux parus dans la Littérature.

OBSERVATION de MADAME

B... Ginette

Madame B... Ginette, âgée de 40 ans, vendeuse, est hospitalisée dans le service de Rhumatologie du centre hospitalier de Gonesse, le 27 juillet 1971 pour une impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs avec algies de la hanche droite. Le début remonte au mois d'avril 1971, marqué par une douleur de l'aisne droite, vive, irradiant à la face antérieure et antéro externe de la cuisse. Cette douleur est essentiellement diurne au début, modérément calmée par le repos ou la position assise. Elle ne disparaît pas complètement la nuit, va en augmentant au cours de la journée. Elle consulte alors son médecin traitant qui lui prescrit un repos de quinze jours, des antalgiques banaux, associés à une vitaminothérapie parentérale. Cette thérapeutique a pour effet de calmer un peu les douleurs mais dès que la malade reprend son travail, les douleurs réapparaissent plus importantes encore, puisqu'elles deviennent nocturnes, empêchant le sommeil, et qu'elles s'accompagnent d'une impotence fonctionnelle très importante : impossibilité de se chausser, de monter et descendre les escaliers. Tout mouvement s'accompagne d'une douleur vive, la simple mobilisation dans le lit étant très douloureuse. Elle est alors hospitalisée.

A son entrée dans le service le 27 juillet 1971, on se trouve devant une femme de bon aspect général, pesant 56 kg pour 1,50 m et apyrétique.

A l'inspection, on met en évidence l'existence d'une boiterie très importante. La malade ne déroulant pas sa hanche droite lors de la marche. Il existe un flexum de la hanche droite de 15° environ et l'examen objective une limitation importante de la mobilité des deux hanches prédominant du côté droit. En effet les flexions sont de 60° à droite et 90° à gauche. L'abduction est de 20° à droite et 30° à gauche. L'adduction est nulle des deux côtés, alors que l'extension et les rotations sont conservées. Cette limitation s'accompagne d'une douleur provoquée à la compression de la tête fémorale au creux inguinal, au pli fessier avec irradiations le long de la face antéro externe de la cuisse. L'autre hanche, bien que limitée, n'est pas douloureuse.

Le reste du bilan ostéo-articulaire est normal, en particulier, il n'existe aucune limitation de la mobilité des genoux. Les épaules sont normales, indolores. L'examen du rachis objective l'existence d'une légère attitude scoliotique à convexité gauche.

Le reste de l'examen est pratiquement normal. En effet :

Examen cutané : Il existe quelques taches café au lait à limites irrégulières sur le flanc droit.

Examen cardio vasculaire :

Les bruits du coeur sont normaux. La tension artérielle est à 13/8. Le rythme cardiaque est à 68, régulier ; Les pouls périphériques sont tous normalement perçus et de façon symétrique.
La mesure de l'indice oscillométrique est normale ainsi que l'électrocardiogramme.

Les poumons sont cliniquement et radiologiquement normaux.

L'appareil digestif

Il n'existe aucun trouble fonctionnel, en particulier pas de diarrhée et la malade dit avoir un régime équilibré pour ce qui est des laitages surtout. L'examen de l'abdomen n'objective ni hépatomégalie, ni splénomégalie. Le toucher rectal est normal.

Le bilan urologique est satisfaisant.

Il n'existe pas de troubles mictionnels.

Enfin l'état endocrinien

est normal avec puberté à l'âge de 14 ans et règles normales.

L'examen neurologique

montre que les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques aux quatre membres, que la force musculaire et la sensibilité sont conservées aux membres inférieurs et supérieurs. La recherche d'un signe de Lassègue s'avère difficile en raison de la hanche douloureuse.

En conclusion :

Il s'agit d'une jeune femme de 40 ans, dont l'histoire clinique évoque une atteinte de hanche brutale, atteinte qui se trouve confirmée par la radiographie.

Il existe en effet à droite une image en coquille d'oeuf, caractéristique d'une ostéonécrose de la tête fémorale à son début. Mais il existe également une atteinte radiologique de la hanche gauche, à savoir une déformation de la tête avec petite zone de condensation, évoquant également une nécrose à son début.

Le tableau est donc celui d'une ostéonécrose bilatérale de hanche, avec une discordance très nette entre l'image radiologique presque identique des deux côtés, et les signes cliniques nettement plus importants d'un seul côté.

Par l'étude des antécédents et des examens biologiques, nous avons essayé de rechercher une étiologie à cette atteinte.

Les antécédents, tant personnels que familiaux n'apportent aucun élément. Ainsi, on ne trouve

- aucune notion de traumatisme de hanche, de fracture ou de luxation
- aucune injection cortisonique intra-articulaire n'a été pratiquée
- il n'existe pas de diabète, d'hyperuricémie connue ou de goutte, chez cette malade ayant toujours été en bonne santé et qui
- n'a jamais eu d'autre atteinte ostéoarticulaire.
- Enfin, il n'y a pas d'intoxication éthylique,

seule pourrait être intéressante la notion de métier debout depuis un an, alors qu'auparavant la malade travaillait assise.

Les examens complémentaires à l'entrée sont les suivants :

- hématies 4 050 000/mm3
- leucocytes 5 300/mm3
- vitesse de sédimentation 20/40
- urée sanguine 0,22 g/l
- glycémie à jeun 1 g/l
- uricémie 59 g/l - uraturie 273 mg/24 h
- lipides totaux 5,87 g/l
- phospholipides 1,80 g/l
- triglycérides 1,60 g/l
- cholestérol total : 2,10 g et Lipidogramme normal
- bilan hormonal : 17 cétostéroïdes : 10,70 mg/24 h
  17 hydroxy stéroïdes : 10,20 mg/24 h
- Electrophorèse et immuno électrophorèse sanguines normales
- B.W. négatif
- Examen cyto-bactériologique des urines : normal ainsi que les clearances de l'urée et de la créatinine
- La recherche de cellules de Hargraves, les réactions au Latex et de Waaler-Rose sont négatives

La seule anomalie trouvée au cours de ce bilan biologique, est celle concernant

- Le métabolisme phospho calcique

calcémie 95 mg/l - 100 mg/l
phosphorémie 40 mg/l } normales

calciurie 20 mg/24 h
phosphaturie 300 mg/24 h } valeurs très basses

La calciurie et la phosphaturie sont très basses. L'épreuve d'hypercalciurie provoquée (après injection de 176 mg de Ca) témoigne d'une avidité calcique puisque la calciurie passe de 20 à 42 mg c'est-à-dire que plus de 70 p.100 du calcium injecté est retenu.

A l'épreuve de la vitamine D (2 injections de 15 mg) la calciurie se modifie à peine, augmentant cependant de 14 mg à 23 mg/24 heures.

L'ensemble de ces données est donc de type ostéomalacique réserve faite des calcémies normales ainsi que du taux normal des phosphatases alcalines (35 - 50 - 60 U.I.) et des phosphorémies.

La ponction biopsie de la crête iliaque est d'un précieux appoint :

Au microscope l'os est malacique avec travées un peu larges montrant une ostéoïdose safranophile très nette.

En présence de ce syndrome biologique dissocié, l'ostéomalacie est l'hypothèse la plus plausible, en l'absence d'insuffisance rénale ou d'entéropathie exsudative. Certes il n'a pu être mis en évidence de front de calcification mais l'absence d'examen d'os non décalcifié ne permet ni d'affirmer, ni d'infirmer l'existence d'un tel signe, dont la signification est indiscutable. Cependant l'existence d'une large bande d'ostéoïde associée à une calciurie constamment effondrée nous paraissent des arguments probants pour affirmer l'ostéomalacie que rien ne pouvait apparamment évoquer puisqu'elle était muette tant cliniquement que radiologiquement.

Cette jeune femme est donc atteinte :

d'une ostéonécrose bilatérale de hanche pour laquelle la recherche d'une étiologie classique est restée négative et qui s'accompagne d'une ostéomalacie biologique sévère. Cette ostéomalacie, tout à fait latente nous a incité à rechercher une étiologie possible et nous avons pratiqué l'épreuve des trois sucres, qui s'est montrée très utile : (voir courbe p.suivante).

En effet, alors qu'après l'ingestion de glucose et galactose les courbes sont normales, celle qui suit l'ingestion de 100 g de lactose est uniformément plate tandis que cliniquement apparaît une diarrhée, ce qui évoque une intolérance du lactose.

Un bilan digestif complet est alors pratiqué qui se montrera normal en tous points :

- Le fecalogramme qui met en évidence une digestion normale des lipides et des substances azotées

- Le test de Shilling qui est normal.

En ce qui concerne l'intolérance au lactose :
la biopsie jéjunale témoigne d'une jéjunite interstitielle subaiguë, modérée, mais sans atrophie villositaire. Le dosage de l'activité lactasique in situ révèle un chiffre bas de 0,3 unités (normal au-dessus de 0,5). Ainsi, paraissait affirmée l'origine de l'ostéomalacie cliniquement asymptomatique, en l'absence de toute autre cause,telle une grossesse, un allaitement, une malabsorption digestive.

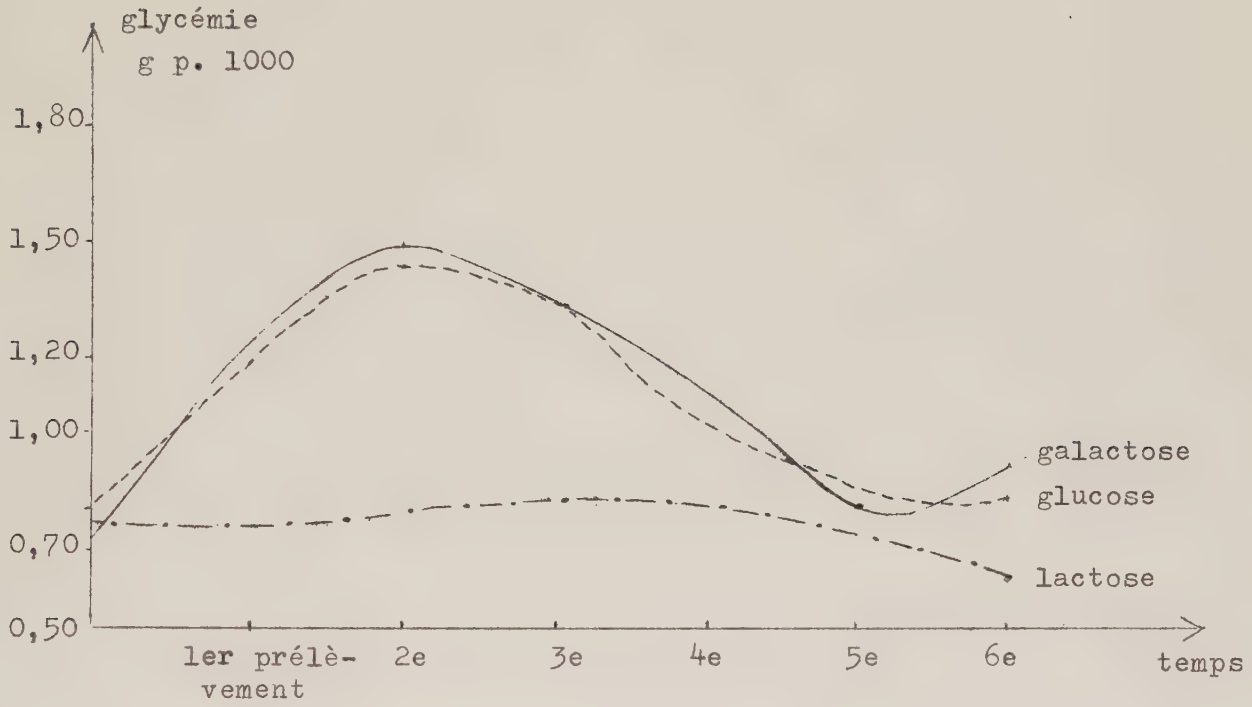


Fig. 1 - Epreuve de charge après absorption orale de glucose, de galactose et de lactose

L'évolution, tant de l'ostéonécrose que de l'ostéomalacie, a été particulièrement sévère.

Pour ce qui est de l'ostéonécrose : l'impotence fonctionnelle était importante, et ni le repos prolongé ni une rééducation douce en piscine n'ont pu permettre la reprise de la marche ni freiner l'évolution radiologique particulièrement destructive.

En effet : il existe une bascule du bassin se faisant au détriment de la hanche droite de 1 cm ½ environ. La tête fémorale droite est entièrement déformée, aplatie dans sa partie supérieure, irrégulière dans sa texture avec d'énormes géodes capitales, alors qu'il existe à la jonction tête-col une condensation linéaire irrégulière. Le processus arthrosique est important avec pincement supéro externe et ostéophytose à ce niveau. A gauche existe une condensation supéro interne de la tête qui est également aplatie déformée avec l'existence d'une ostéophytose supéro externe. C'est pourquoi, malgré les réserves que l'on fait sur la prothèse totale, et malgré le jeune âge de notre malade, il lui a été proposé une prothèse totale du côté le plus lésé, c'est-à-dire à droite.

A l'intervention pratiquée en juillet 1972, on constate que la tête nécrotique est entièrement dépourvue de cartilage mais que le cotyle qui radiologiquement paraissait intact, est également dépourvu de cartilage.

L'acte chirurgical a permis la reprise de la marche et a notablement diminué les douleurs du côté opposé, où cependant une coxarthrose est en voie d'installation.

Mme B ... est très satisfaite car elle a pu reprendre une vie sinon normale, tout au moins active, et donner suite à son projet de mariage qui n'était pas envisageable avant l'intervention.

L'intervention a permis l'examen microscopique de la tête fémorale droite : on constate des foyers de nécrose avec lamelles osseuses dévitalisées, cavités ostéocytaires vides et des espaces médullaires acidophiles. Autour de ces foyers de nécrose, on note une sclérose collagène médullaire et une réaction osseuse, faite de travées larges, avec importante couche d'ostéoïde bordée d'une rangée d'ostéoblastes. Ce qui est inhabituel, c'est l'existence au sein d'une zone de remaniement, d'une large et régulière bordure ostéoïde qu'il n'est pas coutumier de rencontrer dans les ostéonécroses et qui est retrouvée ici après un traitement massif et prolongé par la vitamine D.

En effet, l'évolution de l'ostéomalacie était la suivante: après avoir réagi initialement au traitement par la vitamine D (la calciurie est passée de 20 mg/24 h à 100 mg/24 h) la calciurie est redescendue à son taux initial extrêmement bas après une interruption du traitement de 3 mois. De nouvelles injec-

tions de vitamine D, l'ont quelque peu remontée, mais beaucoup moins que la première fois avec finalement persistance de chiffres bas de calciurie malgré l'augmentation des doses de vitamine D que l'on a fini par arrêter.

Les calcémies et phosphorémies étaient sans variations notables au cours de cette ostéomalacie vitamino-résistante.

°°°

Conclusion -

Telle est l'observation que nous présentons, et qui nous a paru intéressante par l'association

- d'une ostéomalacie
- d'une intolérance au lactose
- d'une ostéonécrose des têtes fémorales d'évolution particulièrement sévère.

Et si l'association des affections que présente notre malade est peu banale, chacune d'elle en outre prête à commentaires.

Cette association pose le problème d'un lien éventuel entre ces affections :

S'agit-il en effet d'une association fortuite ?
Existe-t-il au contraire un lien pathogénique ou autre entre ces maladies dans notre cas.

Nous avons fait une revue de la littérature portant :

I - sur les données étiopathogéniques de l'ostéonécrose

II - sur l'intolérance au lactose dans ses relations avec les troubles du métabolisme phosphocalcique

III - sur la recherche d'arguments autorisant à faire un lien de cause à effet entre l'ostéomalacie et l'ostéonécrose.

# PREMIER PARTIE :

## L'OSTEONECROSE DITE PRIMITIVE DE LA TETE FEMORALE

L'ostéochondrose ostéoïque des tête fémorales bien connue cliniquement et radiologiquement depuis 1910 pose encore actuellement le problème de son étiopathogénie. Aussi après un bref rappel du tableau symptomatique classique de l'ostéonécrose aseptique fémorale, que les travaux de la SICRE et coll. (56, 57) ont permis de bien connaître, nous évoquerons les différentes hypothèses admises jusqu'à ce jour quant à sa pathogénie. Ceci afin de mettre en évidence les particularités symptomatiques de notre cas clinique.

Le tableau typique tel que l'ont défini SICRE et SIMON (56) à partir de 37 cas personnels et des données des travaux antérieurs est le suivant :

Le début de la maladie est typiquement révélé par une douleur d'installation brutale dans 30 % des cas, survenant indifféremment à l'effort ou à l'immobilité, très vive (notre malade pensait avoir une appendicite) obligeant parfois à l'interruption de toute activité et à l'alitement. La recrudescence nocturne de cette douleur inguinale est caractéristique mais non constante. A l'examen on est frappé au début par la modestie de la raideur : dans certains cas la limitation des mouvements est minime et tout se réduit à un réveil douloureux en fin de course. L'absence de signes radiologiques est fréquente, mais les clichés sont souvent insuffisants. Il est donc indispensable de compléter dès ce moment l'examen par des radiographies de hanche en faux profil chirurgical, voire même des clichés localisés de la hanche sous compression par ballon pneumatique et clichés de face en incidence oblique ascendante de Lequesne, et surtout de renouveler l'exploration radiologique fréquemment. La douleur persiste, d'horaire mécanique, gêne le malade pour se chausser, pour marcher, elle est inguinale avec irradiations fessières et génitales. L'examen physique fait alors suspecter la nécrose par les paradoxes qu'il révèle : les mouvements de rotation interne et externe sont précocement atteints et de façon importante. Les mouvements d'abduction et d'adduction sont aussi précocement intéressés. La flexion de la cuisse est rarement atteinte ou est peu diminuée. La limitation de l'extension est beaucoup moins marquée qu'au cours de la coxarthrose. La variation de la limitation des mouvements dans le temps est habituelle, et lorsqu'on veut objectiver l'atteinte de la hanche par une cotation rigoureuse on note chaque fois des variations, inexplicables, au cours des examens.
L'examen radiologique met en évidence :
1) des signes négatifs : le cotyle n'est pas modifié. L'interligne articulaire est soit normal, soit élargi, il n'y a pas d'ostéophytose.

2) des signes caractéristiques qui sont :

les signes positifs de la nécrose débutante sont (56) l'enfoncement et la densification. L'enfoncement qui se voit de près est une perte de la rotondité de la tête fémorale, limité par un ou deux "décrochés" en marche d'escalier. Il est toujours situé entre la fovéa et le rebord externe de la tête. La densification, au contraire, se voit de loin. Elle ne touche que certaines aires de la tête fémorale, au voisinage du centre ou le quadrant supéro externe. Elle est irrégulière. A un stade plus évolué on peut observer différents aspects tel une "direction" isolant un séquestre céphalique supérieur, une image en "coquille d'oeuf". En fait, cette image en coquille d'oeuf décrite par De SEZE pourrait correspondre d'après CHAZABRAUD non pas à une dissection, mais à la couche calcifiée du cartilage, objectivée lors de l'enfoncement de l'os nécrosé et qui à l'état normal ne se voit pas. Une autre image décrite par De SEZE est celle de la calotte enclavée sur socle dense où la zone nécrosée est radio transparente et la zone sous-jacente densifiée. Enfin encore plus tard, la zone nécrosée peut disparaître laissant une tête abrasée.

- L'applatissement de la tête, dont la limite supérieure est horizontale, ou un enfoncement du séquestre réalisant une image "en fond de coquetier" ou une véritable lyse osseuse ne laissant qu'une portion de tête abrasée. La tête fémorale peut alors se déplacer (subluxation). En dernier lieu, l'arthrose de hanche est inévitable. La bilatéralisation apparaît rapidement. Ainsi, il apparaît que notre malade avait une ostéonécrose des têtes fémorales tout à fait typique cliniquement et radiologiquement, dont on peut seulement remarquer :

son allure particulièrement sévère évolutive, voire "maligne", puisque :

- très invalidante et douloureuse
- bilatérale d'emblée
- ayant nécessité une intervention 9 mois après les premières manifestations cliniques

Nous avons marqué un intérêt tout particulier aux données biologiques concernant cette affection en raison du problème étiopathogénique qu'elle pose, et qui nous intéresse ici.
On parle en effet d'une "ambiance de la nécrose" et LOUYOT dans une étude récente de 150 cas (40) a mis en évidence les facteurs étiologiques suivants :

- la prédominance masculine est nette dans tous les travaux publiés (86 % environ) non liée au sexe semble-t-il mais au mode de vie différent de celui de la femme, de par une activité physique importante.

- La majorité des malades atteints d'ostéonécrose se recrute dans les métiers réclamant une dépense physique, exigeant une position debout permanente alors que le sédentaire, les classes libérales et intellectuelles échappent, semble-t-il, au

risque d'ostéonécrose aseptique. En effet, le métier actif de la plupart de ces malades réclame souvent une dépense de force importante, de même que la station debout permanente, l'exposition aux intempéries et le rythme de travail très changeant; tout cela entraîne un apport nutritif supplémentaire, sous la forme dite du "casse croûte" c'est-à-dire d'un régime riche dans lequel pain charcuterie et corps gras occupent la place essentielle. Cela n'expliquerait-il pas les troubles métaboliques rencontrés de façon fréquente chez ces malades : hyperuricémie, hyperlipidémie, diabète, mais également athérosclérose, pancréatite, éthylisme. Quant à l'obésité elle n'apparaît que comme un facteur très accessoire, accompagnateur des troubles métaboliques qui sont plus spécifiquement :

- la goutte ou l'hyperuricémie
- l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie

LOUYOT et GAUCHER ayant fait une étude statistique des éléments du bilan lipidique chez les sujets atteints d'ostéonécrose, ont mis en évidence une forte proportion de dyslipidémiques dans cette catégorie de malades.

- Mais aussi perturbation du bilan hépatique avec surtout une stéatose à la ponction biopsie hépatique d'autant plus nette qu'il s'agit d'un sujet éthylique.

- Quant à la glycémie, elle est volontiers supérieure au taux normal.

Ainsi on retrouve une surcharge purinique, lipidique et glycémique fréquente qui évoque tout à fait le "tri syndrome métabolique". On a également la prédisposition constitutionnelle anatomique en raison
. de la localisation bilatérale
. des cas familiaux.

COSTE, MASSIAS et coll. (15) qui ont étudié 58 malades adultes atteints d'ostéonécrose primitive de la tête fémorale, constatent qu'une malformation, une coxa valga le plus souvent, frappe 52 % des hanches atteintes. L'anomalie quand elle existe correspond une fois sur deux à une ostéonécrose du même côté. Mais il existe également d'autres malformations régionales : anomalies transitionnelles, lombo-sacrées, spondylolysthésis etc ...

Tout porterait ainsi à penser que la nécrose "primitive" de la tête fémorale n'atteint habituellement que des sujets prédisposés additionnant les tares squelettiques et cette tare humorale que constituent hyperuricémie et hyperlipidémie.

Chez la femme, on retrouve plutôt des "facteurs extrinsèques" ou facteurs déclenchants que sont :

- un traumatisme modéré et discutable
- un accouchement
- une intervention

Deux étiologies sont à retenir, car se retrouvant avec une particulière fréquence tant chez l'homme que chez la femme :

- l'éthylisme
- et surtout la corticothérapie.

L'ostéonécrose est une complication maintenant bien connue de la corticothérapie, le premier cas a été publié par BLOCH Michel en 1959 (7).

Il apparaît donc que notre malade n'avait aucun de ces éléments "du terrain morbide" de l'ostéonécrose, ni d'ailleurs d'antécédent traumatique ou barotraumatique. Que l'ostéonécrose soit dite primitive ou secondaire, son origine isch mique ne fait aucun doute pour WELFLING d'une part (théorie des embolies micro-particulaires) (64), pour SERRE et SIMON d'autre part (54), tous deux s'inspirant des travaux parus.

En effet, par leurs aspects clinique, radiologique et surtout anatomopathologique, elles sont toujours semblables entre elles et semblables à celles dont l'origine ischémique ne fait aucun doute, à savoir les nécroses post traumatiques par fracture du col fémoral ou luxation de hanche, où l'arrachement des vaisseaux capsulaires nourriciers de la tête fémorale, provoque sa nécrose. L'ischémie osseuse qui atteint le plus souvent la tête fémorale correspond au territoire de vascularisation de l'artère nourricière principale ou capsulaire postérieure.

Mais, si la nature ischémique de la nécrose fémorale ne peut être mise en doute, reste à se demander :

1. par quels mécanismes survient cette ischémie ?
2. si elle est vraiment le seul phénomène étiologique ?

JONES et coll. ont évoqué la possibilité de micro-embolies graisseuses faites de nodules graisseux de très petite dimension (chylomicrons) et dont l'hyperlipidémie à triglycérides serait la cause. Mais ce facteur ne semble pas suffisant étant donné la rareté de l'ostéonécrose par rapport au nombre des éthyliques et de toutes les circonstances où la perturbation de l'équilibre lipidique se rencontre. Il a donc été évoqué l'idée d'un déficit enzymatique possible.

L'ostéonécrose résulterait d'une déficience ou d'une inhibition anormale de lipoprotéines-lipases qui en gênant l'élaboration ou en détruisant la constitution des lipoprotéines solubles, libèrent les corps gras qui seraient facteurs de thromboses. En effet, bien que la ration alimentaire soit supérieure à ses besoins, l'homme ne fait pas si souvent d'accidents emboliques ceci grâce au facteur clarifiant de son

bérum, lipoprotéine lipase stimulée par l'héparine agissant avec un cofacteur contre lequel agissent parfois des inhibiteurs comme cela semble se produire dans l'athérosclérose. Il pourrait donc s'agir soit de l'insuffisance du facteur clarifiant, soit de la présence d'un inhibiteur.

SERRE et SIMON (54) ont également évoqué, du fait d'une dynamique circulatoire particulière des sphéroïdes, un facteur veineux et même lymphatique qui loin d'exclure l'ischémie d'origine artérielle pourrait bien la conditionner : RUTISHAUSER (50) ayant rencontré chez le chien une artère comprimée par le sinus veineux . ARLET et FICAT (1962) qui ont pratiqué des phlébographies pertrochantériennes ont montré que la stase veineuse est intense dès le début de la nécrose.

Enfin, lors de la présentation de leurs 4 observations d'ostéonécrose post-corticothérapique, RAVAULT et coll. (45) mettent en évidence l'association à 3 reprises d'une ostéoporose importante diffuse, alors que le bilan phospho-calcique était normal. Bien sûr, nous connaissons bien l'ostéonécrose comme étant une complication osseuse de la corticothérapie et il est logique de penser qu'ostéonécrose et ostéoporose sont deux complications de l'hormonothérapie. Mais ce qu'on veut évoquer, et nos auteurs se sont posés la question, c'est dans quelle mesure cette ostéoporose induite par les corticoïdes, n'intervient-elle pas dans le déclenchement de l'ostéonécrose ? Nous y reviendrons plus loin.

-:-

# DEUXIEME PARTIE :

## INTOLERANCE AU LACTOSE ET TROUBLES DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

L'intolérance au lactose est une affection bien étudiée. GADRAT et coll. en ont fait une mise au point récente et complète (27). Chez l'enfant, chez qui elle a été décrite en premier, il s'agit d'une affection héréditaire parfois acquise résultant d'un déficit en lactase isolé. Puis elle a été soupçonnée et décrite chez l'adulte.

Après un temps de latence de plusieurs années apparaissent des troubles digestifs déclenchés par l'ingestion de lait ou de produits à base de lait. Pour HAEMMERLI (29) les symptômes apparaissent en moins de deux heures, essentiellement à type de douleurs abdominales, simple gêne ou flatulence, crampes, et surtout de diarrhée aqueuse et mousseuse. Tous ces symptômes disparaissant après suppression du lait.
Les manifestations radiologiques peuvent être bien individualisées en ajoutant au sulfate de baryum une dose importante de lactose. LAWS et NEALE (33) utilisant un mélange de 120 cc de suspension de sulfate de baryum et de 25 g de lactose, ont constaté dans des cas d'hypolactase certaine, trois modifications caractéristiques : le grêle est dilaté par la dilution de la substance opacifiante, le péristaltisme intestinal est très important et la vitesse de transit très accélérée puisque le coecum est atteint dès la 40e minute. Une contre épreuve faite après l'absorption de sulfate de baryum isolé ou additionné de dextrose, sucrose ou maltose donne des résultats strictement normaux. Le diagnostic radiologique différentiel avec la stéatorrhée idiopathique, où il peut y avoir aussi une dilatation du grêle par dilution du milieu de contraste repose sur le ralentissement du transit qui accompagne alors les images de dilatation. LAWS et NEALE sont satisfaits de la corrélation étroite qu'ils retrouvent entre les signes radiologiques et les dosages de l'activité enzymatique.

Inspiré par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, le Test de tolérance au lactose présente l'avantage d'observer le comportement clinique et biologique du malade après absorption d'une dose de charge de lactose. Biologiquement la courbe d'hyperglycémie s'il y a malabsorption est plate, le sommet de la flèche étant inférieure à 1,20 g%. Dans les selles le pH s'abaisse, l'acide lactique augmente et le lactose non absorbé est présent en quantité abondante. L'épreuve déclenche une diarrhée . Malgré son intérêt certain, l'épreuve de charge n'a cependant pas de valeur absolue. NEWCOMER et McGILL (43) ont mis en évidence chez des sujets présentant une activité lactasique normale enzymologiquement vérifiée des variations significatives du test de tolérance au lactose.

Par ailleurs HAEMMERLI et coll. (29) ont remarqué que chez un certain nombre d'adultes jeunes normaux la courbe d'hy-

perglycémie peut être plate et à l'opposé chez le diabétique, des quantités minimes de lactose peuvent donner une élévation importante de la glycémie. De plus des malades ayant une intolérance clinique évidente et un déficit lactasique prouvé par les mesures enzymatiques peuvent présenter paradoxalement une courbe de tolérance au lactose d'allure normale (WELSH)(67). Effectuée à l'aide d'une sonde introduite par voie orale, la biopsie de la muqueuse intestinale présente un triple intérêt : Elle permet d'une part l'étude histologique et confirme dans le cas d'un déficit isolé en lactose, l'absence de toute atrophie villositaire. La muqueuse étant normale, elle permet aussi l'étude histo-enzymologique : présence ou absence d'activité lactasique.

Enfin, c'est à partir des fragments de muqueuse prélevés que se fait le dosage de l'activité lactasique. Le prélèvement se faisant à l'angle de Treitz, on admet comme valeur inférieure à la normale le chiffre de 0,5 unité d'activité lactasique par gramme de muqueuse non déshydratée. Toutefois certains (GRAY et WALTER (28)) ont rapporté cette valeur limite à des chiffres plus élevés allant de 1 à 4 unités. Existe-t-il une corrélation absolue entre les manifestations cliniques et le dosage de l'activité lactasique ? ce que l'on peut dire, c'est qu'il est extrêmement rare de constater une activité lactasique normale chez des malades ayant un syndrome clinique et biologique d'intolérance au lait.

Si bien que le diagnostic du déficit isolé en lactose ne peut être porté que sur des critères très précis. WELSH exige 4 critères fondamentaux : (65)

- une diminution de l'activité lactasique
- une activité normale pour les autres disaccharidases (sucrase, maltase, isomaltase ou palatinase)
- l'absence d'altération de la muqueuse en microscopie optique
- un test de surcharge en lactose donnant une courbe plate.

Avec de plus, la disparition des troubles digestifs avec la suppression du lactose.

Mais des études enzymatiques systématiques ont démontré la présence d'un déficit lactasique important chez des malades apparemment normaux et ne présentant aucune manifestation clinique. AURICCHIO et coll. (1) ainsi que SHEEHY et coll.(52) l'ont constaté dans 15 à 20 % des cas. Par ailleurs HAEMMERLI et coll. (29) ont rapporté les observations de 2 malades qui toléraient bien la dose de charge de 50 g de lactose mais qui présentaient une diarrhée importante après ingestion de 100 g du même disaccharide. On peut donc parler de formes frustes ou asymptomatiques de la maladie mais ceci laisse planer des doutes sur la valeur spécifique du déficit en latose et amène à discuter les éventuelles variations de la synthèse de cet enzyme.

. Il est tout d'abord intéressant de rappeler que dans la plupart des espèces animales, l'activité lactasique maximale à la naissance et pendant la période néonatale, reste élevée au cours de l'allaitement pour décroître ensuite jusqu'à disparition à peu près complète. Chez l'homme elle reste identique à celle du nouveau-né pendant la première année, puis diminue ensuite pour se maintenir à peu près au même taux pendant toute la vie.

. Une éventuelle adaptation de l'activité lactasique au régime alimentaire a été défendue par CHATRECASAS et coll. (18). Ces auteurs ont en effet essayé d'élever cette activité en soumettant 7 malades présentant une intolérance au lactose, à un régime lacté pendant 45 jours. La diarrhée réactionnelle diminua alors nettement après 14 jours de ce régime, mais l'activité lactasique de la muqueuse ne subit aucune élévation. Cependant ces mêmes auteurs ont constaté une diminution de la tolérance au lactose chez 2 sujets normaux soumis pendant quatre mois à un régime excluant totalement le lait. Ceci plaiderait en faveur d'une corrélation entre la consommation lactée et l'activité lactasique. Cette hypothèse séduisante de l'adaptation de l'activité enzymatique aux habitudes alimentaires n'a pas été confirmée cependant par d'autres observations. En effet KNUDSEN et coll. (31) après avoir soumis 7 volontaires à une restriction complète en lactose pendant 45 jours, n'ont observé ni une baisse significative de l'activité enzymatique, ni une intolérance clinique manifeste.

. A côté de l'adaptation éventuelle de l'activité lactasique au régime alimentaire, des facteurs génétiques ont aussi été impliqués dans le déterminisme de ce déficit enzymatique. COOK et KAJUBY (14) utilisant comme critère diagnostique le test de tolérance au lactose ont retrouvé des résultats anormaux chez les Bantous dans 84 % des cas. Aux Etats-Unis, BAYLEES et ROSENWEIG (2) ont constaté des différences très nettes entre les activités lactasiques des populations blanches et noires d'une même ville, le déficit paraissant bien plus fréquent chez les noirs que chez les blancs. Des observations analogues ont été faites chez les cypriotes Grecs par Mc MICHAEL (41) tandis que CHUNG et Mc GILL (12) ont retrouvé chez des sujets de race asiatique une diminution isolée de l'activité lactasique dans 100 % des cas. Des facteurs génétiques pourraient intervenir dans le déterminisme du déficit enzymatique.

. Il ne faut pas ignorer toutefois, le rôle éventuel d'une agression bactérienne ou virale ayant provoqué des lésions histologiques transitoires de la muqueuse. Le déficit lactasique pourrait en être la séquelle. On sait en effet que la lactase normalement présente en quantité minime est la plus fragile des disaccharidases, son activité réapparaissant en dernier lieu, parfois plusieurs années après l'agression initiale.

Depuis les travaux de BIRGE (6), le rapport entre l'existence d'une intolérance au lactose et les troubles du métabolisme phosphocalcique sont bien connus, tant sur le plan clinique que sur le plan expérimental.

Ainsi, BIRGE (6) recherche systématiquement chez deux groupes de sujets, 13 sujets normaux non ostéoporotiques et 19 sujets ostéoporotiques, les deux groupes étant comparables socio économiquement, une intolérance au lactose. Alors que 9 des malades ostéoporotiques ont un test au lactose perturbé, correspondant à une activité lactasique diminuée et se plaignent également de troubles digestifs, déclenchés par l'ingestion de lait, aucun des 13 autres sujets d'âge identiques, sans ostéoporose, n'avait de déficit enzymatique. C'est ainsi que BIRGE et coll. ont les premiers proposé l'intolérance au lactose comme uné étiologie possible à l'ostéoporose.

De même, RUBENS DUVAL et coll. (48) ont étudié systématiquement le métabolisme du lactose au cours de l'ostéoporose primitive. L'étude portait sur deux groupes : un groupe de 10 femmes ménopausées depuis 10 ans et atteintes d'ostéoporose sénile, un groupe de 10 hommes ayant une ostéoporose idiopathique. Toute atteinte digestive ayant été éliminée chez ces malades, les résultats étaient les suivants :

Parmi les malades du 1er groupe une seule présente une perturbation du métabolisme du lactose, perturbation purement biologique puisqu'il n'existe aucun trouble digestif clinique et que l'étude enzymatique de la muqueuse n'a pu être réalisée. En revanche parmi les malades du groupe 2 on découvre un trouble du métabolisme du lactose dans 7 cas sur 10.
Cliniquement : les troubles digestifs provoqués par l'ingestion de lait n'existent que chez un seul malade. Il s'agit dun homme de 60 ans ayant une ostéoporose importante, un test de tolérance au lactose perturbé et une activité enzymatique presque nulle. L'intolérance clinique au lait existe depuis plusieurs années en particulier l'ingestion de lactose pour le test a provoqué un malaise digestif et une diarrhée abondante. Biologiquement le test de tolérance au lactose est perturbé chez 7 malades.

Histologiquement : il est remarquable de constater la fréquence des anomalies histologiques dépistées à la biopsie du grêle chez 5 des 7 malades il existe une jéjunite interstitielle plus ou moins sévère, consistant en une infiltration du chorion par des cellules mononuclées sans modification des villosités ni de l'épithélium qui les recouvre. Mais une telle anomalie a également été découverte chez 2 des 3 malades indemnes de toute perturbation biologique ce qui diminue la signification pathologique de cette constatation.

Biochimiquement : le dosage de l'activité lactasique ayant été effectué chez 4 de ces malades, elle est très faible dans 3 des cas. On peut également noter que chez 2 malades, l'activité

lactasique normale correspond à un test au lactose non perturbé. Si bien qu'en définitive, cette étude systématique du métabolisme du lactose au cours d'ostéoporoses primitives a mis en évidence une perturbation du métabolisme du lactose chez 8 des 20 malades ostéoporotiques. Cette anomalie est beaucoup plus fréquente chez les hommes atteints d'ostéoporose idiopathique que chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique. Mais en fait, ces différents travaux ont rapport à une ostéoporose. A notre connaissance, il n'existe qu'un seul cas publié d'ostéomalacie avec intolérance au lactose, celui de BLOCH-MICHEL et coll. (8).

Il s'agit d'une femme de 68 ans, hospitalisée pour une ostéomalacie typique avec des douleurs des membres inférieurs d'aggravation récente, une altération de l'état général, des stries de Looser-Milkman à la radiographie des fûts fémoraux et la présence histologique de bordures ostéoïdes. L'existence d'une anémie macrocytaire, d'une achlorhydrie histamino résistante au tubage gastrique et surtout d'une intolérance au lait depuis l'âge de 2 ans ont permis aux auteurs d'affirmer l'origine digestive de cette ostéomalacie. En effet, la perturbation du test de charge au lactose alors que les tests au galactose et glucose étaient normaux, a mis en évidence une intolérance au lactose. Il existait par ailleurs un trouble de l'absorption de la vitamine B12 radioactive témoignant d'une malabsorption par absence de facteur intrinsèque.

Cette observation peut être comparée à la nôtre par l'association d'une ostéomalacie et d'une intolérance au lactose chez une femme ; cependant il existe certaines différences :

a) quant à l'intolérance au lactose, de manifestation assez tardive chez notre malade, qui ne connaissait en fait pas de troubles digestifs contrairement à cette dernière observation où l'intolérance date de l'enfance, avec un antécédent familial direct (la mère était intolérante au lactose).

b) quant à l'ostéomalacie qui était purement biologique et découverte lors d'un bilan phosphocalcique fait systématiquement dans le cadre d'une ostéonécrose, alors qu'il s'agissait ici d'une ostéomalacie classique clinique, radiologique, biologique, pour laquelle la malade a été hospitalisée.

Avant d'aborder les problèmes nosologiques des ostéopathies décalcifiantes par intolérance au lactose, nous ferons un rappel des ostéomalacies d'origine digestive en général (19, 20), ceci afin de les opposer au cas qui nous intéresse. Nous aurons ainsi commencé par définir l'ostéomalacie avec intolérance au lactose, par ce qu'elle n'est pas.

Au cours des malabsorptions liées à l'altération de la muqueuse intestinale, l'ostéose décalcifiante est le plus sou-

vent une ostéomalacie voire une ostéoporomalacie. C'est là un caractère différent des ostéoses décalcifiantes par intolérance au lactose qui sont le plus souvent de profil ostéoporotique, notre malade et celle de BLOCH-MICHEL étant les deux seuls cas d'ostéomalacie par intolérance au lactose à notre connaissance.

Le mode d'action en est bien connu actuellement :

- Déficit d'absorption de la vitamine D due à la stéatorrhée
- Accélération du transit qui réduit la quantité de calcium disponible dans le milieu intestinal
- Altération de la cellule intestinale malade qui perd ses propriétés enzymatiques
- La réduction de la surface d'absorption
- La formation de savons inabsorbables par union des acides gras de la stéatorrhée avec le calcium.

Cliniquement il existe, associé à l'ostéose déminéralisante un syndrome de malabsorption intestinale qui est fait de diarrhée et d'un syndrome carentiel varié portant sur les glucides, les lipides, les protides, les sels minéraux et les vitamines. La radiographie du grêle montre des aspects dits de "grêle fonctionnel" non spécifiques. La biopsie jéjunale révèle des lésions de la muqueuse qui sont : l'altération des cellules épithéliales de surface, la prolifération des cellules à mucus, l'infiltration discrète de la sous muqueuse par des cellules : histiocytes, lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires, ce dernier caractère existant également au cours de l'intolérance au lactose, mais surtout une atrophie des villosités. Dans le cadre des ostéomalacies d'origine digestive par malabsorption nous rappellerons celles observées au cours du "syndrome de l'Anse borgne" (55) dans lequel il existe un déficit pancréatique externe et une diminution de la concentration des sels biliaires conjugués, ce qui entraîne une malabsorption lipidique, et par conséquent de la vitamine D.

Dans les étiologies des malabsorptions digestives pouvant être responsables d'ostéoses déminéralisantes, nous ne nous attarderons pas tant sur les malabsorptions dites secondaires à une résection étendue du grêle, une infection ou parasitose intestinale : ainsi la tuberculose, la maladie de Wipple, la lambliase, une iléite de Crohn, une amylose, une entéropathie des antibiotiques, etc... que sur les malabsorptions dites primitives ou idiopathiques. Il s'agit surtout de la Sprue Nostras ou Maladie Coeliaque de l'adulte due en général à l'intolérance à la gliadine qui est la fraction protéique du gluten.

Ainsi telles sont les ostéoses déminéralisantes par malabsorption dont le mécanisme est tout à fait élucidé, ce qui n'est pas le cas de l'ostéomalacie avec intolérance au lactose, où n'intervient aucun des mécanismes cités plus haut.

Quel en est donc le mode d'action ?

Avant d'aborder ce chapitre du mécanisme d'action de l'intolérance au lactose sur le métabolisme phosphocalcique, nous ferons un bref rappel

A - du métabolisme du lactose (27)
B - du métabolisme du calcium.

A) Le lactose est un disaccharide constitué par la combinaison de deux oses simples, le glucose et le galactose. La lactase ou disacharidase agissant sur le lactose réalise l'hydrolyse nécessaire à l'absorption. Elle est localisée comme les autres disaccharidases au niveau de la bordure en brosse de l'épithélium intestinal qui est constitué de nombreuses villosités à charpente fibrillaire, tapissées par une membrane constituée elle-même de plusieurs feuillets. Chaque villosité est en effet recouverte d'un feuillet externe de nature mucopoly-saccharidique responsable des affinités tinctoriales. Sous ce feuillet se trouvent trois autres couches successivement : protéique, lipidique, et protéique. EICHLOZ et CRANE (22) ont montré que les activités enzymatiques se localisaient au niveau de la couche protéique externe de la membrane. (Tableau I)

Des dosages enzymatiques pratiqués sur des fragments de muqueuse prélevée à différents niveaux ont permis de préciser que la lactase a un maximum d'activité au niveau du jéjunum et du début de l'iléon, et qu'elle est peu abondante au niveau du 1er et du 2e duodénum et absente au niveau de l'iléon terminal, ce qui fait que la biopsie doit se faire au niveau de l'angle de Treitz (42).

L'absorption des oses libérés après action des disacharidases se fait pour le lactose de la façon suivante, schématiquement :

Son absorption passive (dans des conditions très voisines d'un processus osmotique classique) est possible mais extrêmement faible. Le lactose est principalement pris en charge par un transporteur dont la nature exacte est encore hypothétique (17). Auparavant dans la couche protéique externe de la membrane des microvillosités il est hydrolysé sous l'action de la lactase en glucose et galactose. Il est possible qu'une fraction des 2 oses qui viennent d'être libérés soit relâchée dans la lumière intestinale. La plus grande partie cependant, va dans la couche lipidique qui fait suite à la première, se fixer au transporteur qui aurait 2 sites actifs, l'un pour le sodium et l'autre pour le sucre. Le rôle du sodium serait d'accroître l'affinité du transporteur pour le sucre qui est ainsi mené de l'autre côté de la couche lipidique où sucre et $Na^+$ alors libérés traversent la troisième couche protéique interne et pénètrent dans le milieu cellulaire. C'est à ce moment qu'intervient le mécanisme de la pompe à sodium qui utilisant l'énergie fournie par l'ATP va provoquer une sortie de sodium de la cellule, entraînant par là une concentration cel-

lulaire basse en sodium. Ainsi glucose et galactose s'accumulent-ils dans la cellule intestinale, et ne peuvent repasser dans la lumière, leur transporteur étant en effet inactivé par le manque de sodium. Ensuite, par simple diffusion le long d'un gradient de concentration, le glucose et le galactose vont gagner les capillaires des micro-villosités et passer dans le sang.

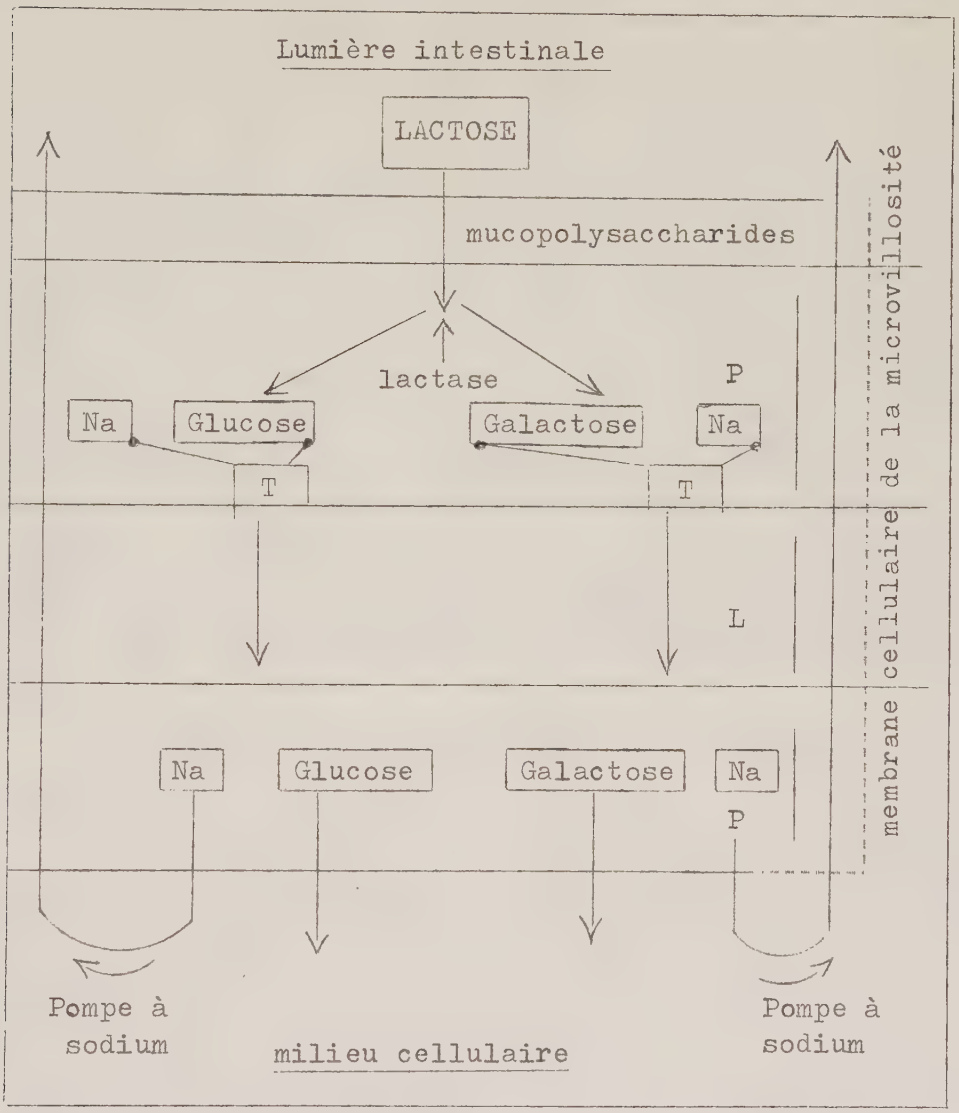


Tableau I - Schéma représentant l'absorption du lactose - D'après la conception de CRANE (17)

T = Transporteur

P = Couche protéique

L = Couche lipidique

B) Quelles sont les conditions physiologiques générales de l'absorption intestinale du calcium ? (4)

Elle s'effectue principalement dans le duodénum, diminue dans le jéjunum, est presque nulle dans l'iléon. Il existe deux modes de transfert du calcium :

a) un mode de transport passif par simple diffusion dans le sens d'un gradient de concentration

b) un mode de transport actif qui dépend de la phosphorylation oxydative et permet au calcium de traverser la muqueuse intestinale contre un gradient de concentration.

L'importance du transport actif dépendant de l'âge, de la teneur en calcium du régime. Ainsi chez l'animal carencé en calcium et surtout chez le jeune en période de croissance, le transfert actif augmente au niveau du duodénum et s'étend aux autres segments du grêle, iléon surtout. Quant au transfert passif, il semble qu'il puisse avoir lieu sur toute la longueur de l'intestin grêle. Le mode d'action de la vitamine D est lui-même discuté. Selon certains auteurs, la vitamine D accroît la pénétration passive du calcium en augmentant la perméabilité de la muqueuse intestinale au calcium (HARRISON 1965) ou peut être aussi, en accroissant la quantité d'une protéine transporteuse qui permettrait la pénétration du calcium (WASSERMAN et coll. 1966). SCHACHTER et coll. (1966) pensent que c'est ce qui se produit à la surface de la muqueuse du duodénum. D'autres estiment que la vitamine D augmente la pénétration active du calcium, ce phénomène dépendant d'un surcroît d'énergie fourni par la phosphorylation oxydative. Enfin d'autres auteurs estiment que la vitamine D empêche le calcium d'être refoulé vers la lumière intestinale (HOLDSWORTH 1965).

La parathormone augmente l'absorption intestinale du calcium en présence de vitamine D.

Les travaux expérimentaux témoignant de l'action favorable du lactose sur le métabolisme calcique, datent de 1923: DRAGSTED et PEACAK constatent que l'administration de ce sucre prévient la tétanie chez le chien parathyroïdectomisé. Mais c'est depuis 1954 que le rôle des composés "glucidiques de structure" sur l'absorption du calcium, est étudié par FOURNIER et ses collaborateurs. Ceux-ci montrent que le lait protège la rate allaitante de l'ostéoporose et que l'agent actif est le lactose (23, 24). Il en est de même pour le L-xylose et le sorbitol. Les travaux de LENGEMAN, WASSERMAN et COMAR montrent (38) que l'action de ces composés est essentiellement intestinale, que calcium et lactose doivent être fournis simultanément et que le $Ca^{45}$ mieux absorbé est rapidement fixé sur le squelette. Ultérieurement, FOURNIER et DUPUIS montrent que l'augmentation de l'absorption du calcium et l'augmentation de sa

fixation sur le squelette se maintiennent toute la vie et aboutissent chez l'animal ayant reçu de façon constante un régime comprenant 35 % de lactose à la constitution d'une véritable ostéopétrose. Plusieurs études ont été réalisées en clinique humaine (24). PANSU, CHAPUY et VIGNON (44) ont étudié l'absorption intestinale du calcium chez 14 femmes ostéoporotiques avant et après ingestion de 30 g de lactose. 3 de ces sujets ayant eu une diarrhée lors de l'épreuve, et dont on peut penser qu'ils étaient intolérants, ont été éliminés. Les observations chez ces sujets ostéoporotiques mais non intolérants au lactose étaient les suivantes :

> Le test d'absorption du $Ca^{45}$ a montré une radio activité sanguine inférieure à celle observée chez l'adulte normal, traduisant la diminution de l'absorption au cours du vieillissement. Après ingestion de lactose, le pic de radio activité maximale passe de 1,10 % à 1,50 %. Le lactose favorise donc le passage du calcium à travers la paroi intestinale.

Ces auteurs ont étudié également les bilans phosphocalciques chez 20 ostéoporotiques avant et après l'ingestion de lactose. Dans 4 cas, le bilan calcique devient plus négatif passant en moyenne de -145 mg à -896 mg/24 h, tandis que dans 16 cas il se modifie peu ou devient nettement positif passant en moyenne de -61 mg à +169 mg. L'étude détaillée de ces cas montre que la calciurie varie peu et que l'amélioration du bilan est liée à une diminution du calcium fécal. Dans les 4 cas où le bilan est par contre beaucoup plus négatif au cours de l'apport en lactose on constate qu'il existe 3 fois une véritable décharge de calcium dans les selles sans qu'il y ait une fuite phosphorée parallèle, ce qui met ici au moins, l'action laxative du lactose, hors de cause.

En conclusion : Le lactose augmente l'absorption intestinale du calcium et améliore le bilan calcique par réduction du calcium fécal, chez les sujets non intolérants au lactose.

BERNIER, RAMBAUD, SRAER (4) ajoutent à ces faits que : cet effet du lactose ne se produit que si lactose et calcium sont présents simultanément, au même endroit de l'intestin. L'ingestion préalable du sucre seul, son injection intra péritonéale, ou sa présence dans un point de l'intestin différent de celui où se trouve le calcium, sont sans effet sur l'absorption de ce cation (37). L'action stimulante du lactose ne s'exerce pas également sur toute la longueur de l'intestin. Seule l'absorption iléale du calcium est augmentée de façon significative (11, 58). Cette action est très rapide, manifeste dès la première heure.

Cette action du lactose n'est pas limitée au calcium, mais s'exerce sur tous les alcalino terreux dont le strontium (37). Et il y a dans l'ensemble compétition entre le calcium et les autres alcalino terreux quant à la stimulation de leur absorption par les sucres. Le sodium par contre n'est pas compétitif (58).

Pour établir un lien entre l'absorption du lactose et des autres composés glucidiques testés et l'absorption du calcium, PANSU et coll. (44) ont administré simultanément le sucre testé et 500 mg de calcium sous forme de galactogluconate. Le degré d'utilisation du lactose étant examiné d'après l'élévation maximum de la glycémie par rapport au taux initial mesuré à jeun, il a été constaté que l'action du lactose est proportionnelle à la durée de son séjour dans la lumière intestinale et inversement proportionnelle à sa digestibilité. L'utilisation de la même technique en faisant varier les sucres administrés montre que pour le glucose dont la tolérance digestive est parfaite, la calcémie n'est pas augmentée de façon significative, le sorbitol bien connu pour ses propriétés laxatives et testé chez l'animal par FOURNIER entraîne une élévation significative de la calcémie. Au total, les composés glucidiques agissent d'autant mieux sur l'absorption du calcium qu'ils sont moins bien absorbés, restent plus longtemps dans la lumière intestinal et provoquent un appel d'eau plus net.

On comprend ainsi cette relation inverse entre la digestibilité du sucre et son action intestinale, étant donné la nécessité de la présence simultanée du lactose et du calcium dans la lumière intestinale. En effet, seuls les sucres à absorption lente (comme les sucres complexes à hydrolyse lente tel le lactose) sont capables d'atteindre le grêle distal à une concentration encore importante, tandis que les sucres à absorption rapide tel le glucose sont inactifs.

Mais ce qui reste obscur, c'est l'effet paradoxal qui se produit chez le sujet intolérant au lactose. Il n'y a pas dans ce cas d'absorption du sucre comme en témoigne la diarrhée osmotique, et pourtant l'absorption du calcium est diminuée et le bilan calcique négativé.

Ceci est observé par CONDON et coll. (13) qui chez un sujet intolérant au lactose obtiennent une négativation du bilan calcique au moment où ils administrent le lactose. En effet, ces auteurs ont pratiqué des bilans phosphocalciques chez 4 témoins ayant une tolérance au lactose normale confirmée par un test au lactose normal et chez un malade connu pour avoir une intolérance au lactose et dont la courbe d'absorption lactasique était plate. Ce sujet s'était d'ailleurs mis spontanément à un régime de restriction lactasique. Il n'avait aucune atteinte osseuse apparente, les radiographies du squelette étaient normales ainsi que calcémie, phosphorémie

et phosphatases alcalines. A l'ingestion du lactose par les témoins, le calcium et le phosphore fécaux et urinaires ont diminué avec une amélioration très nette du bilan phosphocalcique tandis que chez le malade intolérant au lactose le calcium fécal a augmenté et le bilan calcique qui était très faiblement négatif est devenu encore plus négatif après l'ingestion du sucre. A l'arrêt du lactose le calcium fécal a diminué et le bilan calcique est devenu moins négatif.

Une telle fuite calcique peut donc avoir favorisé l'ostéomalacie de notre malade et celle de BLOCH-MICHEL. Elle expliquerait également la négativation des bilans calciques chez 4 des 20 ostéoporotiques étudiés par PANSU, lors de l'ingestion de lactose : on peut présumer en effet d'une intolérance au lactose chez ces 4 sujets chez qui il aurait été bon de faire un test de tolérance au lactose.

L'effet intime de l'action du sucre sur le métabolisme calcique ne peut donc évoquer actuellement que des hypothèses :

1) Quant à l'absorption intestinale du calcium, BERNIER RAMBAUD et SRAER ont tenté de proposer des théories:(4) Deux hypothèses selon lesquelles les sucres agiraient en maintenant le calcium sous forme soluble en évitant sa précipitation sous forme de phosphate ou de carbonate ont été, disent-ils, proposées. Selon la première, c'est en favorisant les fermentations intestinales et en diminuant le pH que le lactose éviterait la précipitation calcique (47). En fait parmi les sucres actifs, beaucoup ne sont pas fermentescibles. De plus l'action des sucres fermentescibles n'est pas diminuée après destruction de la flore intestinale par des sulfamides ou des antibiotiques. Selon la deuxième, c'est par la formation de chelates de calcium solubles que s'exercerait l'action des sucres (11). Cette formation n'intervient in vitro que dans des rapports de concentration sucre/calcium très élevés, sans commune mesure avec ceux utilisés par les divers expérimentateurs. De plus les sucres ne sont capables de maintenir le calcium en solution in vitro qu'en présence de bicarbonates, et non de phosphates (62) dont le contenu intestinal est riche. Certains faits suggèrent, par contre, que le lactose pourrait faciliter l'absorption du calcium en supprimant une "barrière muqueuse" iléale à ce cation, barrière dépendant du mécanisme oxydatif.

En effet, d'une part, il est démontré que le lactose déprime la consommation d'oxygène et l'accumulation d'un phosphate par la muqueuse iléale in vitro (63) et diminue la production de gaz carbonique marqué à partir du glucose-1-$^{14}C$ et du glucose-6-$^{14}C$ par les cellules épithéliales iléales incubées in vitro. Il a également été démontré que l'incubation sous azote ou en présence de cyanure de sodium, qui inhibe le métabolisme oxydatif, augmentait l'absorption du calcium dans le sens d'un gradient de concentration (51) alors que cette absorption est diminuée dans les mêmes conditions dans le

reste du grêle. De plus FOURNIER et coll. (26) ont démontré que le fluorure de sodium et le fluoro-acétate, inhibiteur du métabolisme oxydatif favorisaient l'anabolisme calcique chez les rats carencés.

Cette action inhibitrice du lactose sur le métabolisme oxydatif pourrait être liée au fait que ce sucre, comme les autres polyols, inhibe la contraction ATP dépendante des mitochondries (tandis que les alcools simples sont sans effet) et du fait que ces mêmes polyols inhibent l'ATP ase stimulée par le dinitrophénol des fragments de membrane mitochondriale.

Il faut d'ailleurs noter que la vitamine D se comporterait elle-même comme un inhibiteur de certaines étapes du métabolisme intermédiaire.

D'autre part, le lactose n'induit pas la synthèse de protéine transporteuse de calcium comme la vitamine D mais il pourrait activer une protéine pré-existante. Ceci est démontré par l'absence d'effet de l'actinomycine b sur l'absorption intestinale du calcium provoquée par le lactose (32).

2°- Quant à l'action du lactose sur l'os

a) CAMPBELL et TURNER en 1942 notent la similitude entre les effets du lactose per os, et de la parathormone sur le métabolisme calcique. Ce sont surtout FOURNIER et coll. qui ont proposé la notion de "composés de structure" favorisant non seulement la fixation du calcium sur le squelette mais aussi la formation d'os nouveau et ceci de façon "automatique" quels que soient les besoins réels de l'animal.

   Il a été suggéré que le calcium pourrait au cours de la traversée de la paroi intestinale, se trouver lié à un facteur ralentissant sa fixation sur l'os, liaison que le lactose pourrait rompre ou prévenir au niveau de l'iléon.

b) STAUFFER (58) a mis en évidence un effet vitamine D-like directement sur l'os.
   En effet lors d'expérimentations chez le rat, il a observé que les animaux carencés en vitamine D, développaient toujours des ostéomalacies, alors que ceux non carencés en vitamine D n'en développaient jamais, même pour un apport calcique nul. Or la même constatation a été faite lorsque les rats carencés en vitamine D, recevaient 20 % de lactose en supplément dans le régime : on observe ainsi une prévention de l'ostéomalacie même si l'ingestion de calcium est nulle, par effet vitamine D-Like du lactose sur l'os.

En conclusion -

Les observations cliniques et les travaux expérimentaux ont mis en évidence l'action du lactose sur le métabolisme phosphocalcique, à savoir une relation de fréquence entre l'ostéoporose et l'intolérance au lactose. L'ostéomalacie est plus rarement signalée comme la conséquence d'un tel trouble métabolique, puisqu'on ne la rencontre que deux fois à notre connaissance. Mais il n'a été fait aucune étude systématique du bilan phosphocalcique au cours de l'intolérance au lactose, les différents auteurs ayant plutôt recherché à mettre en évidence un trouble du métabolisme du lactose au cours de l'ostéoporose. Le mécanisme intime de cette relation reste encore obscur.

-:-

# TROISIEME PARTIE :

## ASSOCIATION D'UNE OSTEONECROSE ET D'UNE OSTEOMALACIE

L'association d'une ostéonécrose de la tête fémorale et d'une ostéomalacie, n'a encore jamais été signalée. Est-elle fortuite ?

I - Y a-t-il d'autres cas de la littérature que nous pouvons rapprocher du nôtre ?

1) Cas rapporté par SCHWOB et coll. en 1965 (53) : celui d'une femme de 35 ans éthylique ayant eu une polynévrite, une septicémie à colibacilles traitée par antibiothérapie et corticoïdes à la dose totale de 230 mg à raison de 25 mg/j per os pendant 2 jours puis 20 mg/j pendant 9 jours ; une oesophagite peptique ayant entraîné une ostéomalacie d'apport, et qui a développé en l'espace de 6 mois une ostéonécrose des 2 épaules et de la hanche droite, puis 2 ans après de la hanche gauche. L'ostéonécrose qui se manifestait dès le début de cette histoire clinique par des douleurs scapulaires droites minimes, ne s'est en fait précisée qu'après l'épisode septicémique, avec une évolution rapide, invalidante et très douloureuse.

Pour les auteurs, l'intérêt de cette observation réside dans le fait qu'il s'agit d'un cas d'ostéonécrose des 2 têtes, humérale et fémorale. Quant à nous, il nous paraît être celui de l'association d'une ostéonécrose et d'une ostéomalacie telle que nous la rencontrons chez notre malade.

Certes, a priori, existent quelques différences : alors qu'il n'existe chez Mme B ... aucune cause dite "classique" d'ostéonécrose, l'éthylisme chronique, la corticothérapie, voire même la septicémie sont reconnus comme pouvant intervenir dans le déterminisme d'une ostéonécrose. Cependant il existe un caractère commun à ces deux observations, c'est l'évolution sévère et maligne de l'ostéonécrose atteignant en peu de temps les 2 têtes humérale et fémorale chez cette malade rapidement destructrice chez notre patiente. L'atteinte ostéonécrotique multiple n'est peut être alors pas si totalement inexpliquée comme le pensait SCHWOB et coll.

Dans quelle mesure l'ostéomalacie n'en est-elle pas la cause ?

Ostéoporomalacie que l'on retrouve également associée fréquemment à l'ostéonécrose au cours de

2) La corticothérapie

Nous rappelons ici, les 4 cas publiés par RAVAULT et coll. (45) d'ostéonécrose post-corticothérapique associée à une ostéoporose, que nous avons citée précédemment. Mais ce fait a été aussi mis en évidence par LEJEUNE et coll. (36) qui sur 46 cas d'ostéoporose cortisonique :
ont 31 cas d'ostéoporose pure et 15 cas d'ostéoporose associée à une ou plusieurs ostéonécroses aseptiques. Ils signalent par ailleurs la gravité particulière de ces nécroses, à la fois en raison d'une évolution souvent plus sévère et d'une tendance à l'extension. Du point de vue biologique, plusieurs auteurs (parmi lesquels BLOCH-MICHEL) présentent l'ostéose cortisonique comme l'association d'une ostéoporose et d'une ostéomalacie. Et les biopsies osseuses faites par LEJEUNE et coll. (36) chez 10 malades confirment cette donnée aujourd'hui classique : l'ostéose cortisonique se présente du point de vue morphologique comme une ostéomalacie.

3) Une thèse récente (J. LAURENT 1972) faisant cas de 22 ostéonécroses de la tête fémorale met en évidence 7 cas d'ostéomalacie parmi lesquels, 3 étaient pures, sans ostéoporose. Par ailleurs sur 9 cas d'ostéonécrose de la corticothérapie, l'ostéomalacie est 6 fois présente.

II - La question que l'on peut se poser est la suivante, et nous l'avons déjà évoquée à propos des 4 observations de RAVAULT. L'ostéoporose cortisonique peut-elle intervenir dans le déclenchement, voire l'évolution de l'ostéonécrose ? RAVAULT et coll. pensent qu'il s'agirait là d'un facteur de plus dans le mécanisme de l'ostéonécrose, non le seul il est certain. La théorie ischémique par micro embolies osseuses, de même que la constitution de lésions précoces des parois vasculaires au cours de la corticothérapie sont également à considérer. Qu'une souffrance vasculaire intervienne en dernier est infiniment probable puisque l'ostéonécrose est par définition l'aboutissement d'un phénomène ischémique. Mais cela ne signifie pas obligatoirement qu'une telle lésion vasculaire soit le "primum movens" de l'ostéonécrose cortisonique. La souffrance des vaisseaux pourrait être sous la dépendance de facteurs mécaniques ce qui expliquerait que cet accident se localise presque toujours dans la zone polaire supérieure d'appui maximum de la tête.

Il est possible que se produise sous l'influence de l'hormonothérapie une certaine fragilité osseuse de cette zone avec déminéralisation relative qui pourrait fort bien passer inaperçue sur les radiographies.

La souffrance vasculaire pourrait dès lors résulter de minimes fractures parcellaires, de micro tassements. L'infarctus osseux terminal serait ainsi le résultat à la fois d'actions mécaniques s'exerçant sur un os légèrement ostéoporotique, et d'une souffrance vasculaire.

Ainsi ces réflexions mettent en évidence le rôle des facteurs mécaniques, peut être un peu laissé dans l'ombre dans la genèse des ostéonécroses. Ces facteurs pouvant être soit l'élément initial déterminant des souffrances vasculaires, soit un facteur de révélation indispensable d'atteinte des vaisseaux qui sans lui risquerait de passer inaperçue (45).

Nous pensons donc que la déminéralisation osseuse pourrait être un facteur mécanique nécessaire, sinon suffisant au déterminisme puis à l'évolution sévère de l'ostéonécrose, telle qu'elle se présentait chez notre malade et telle qu'on la rencontre au cours de la corticothérapie.

Ce sont là des arguments très insuffisants sans doute, mais qui pourraient peut être être étayés par des investigations ultérieures : en particulier l'étude du bilan phosphocalcique systématique chez les malades ayant une ostéonécrose, ceci afin de mettre en évidence une ostéose déminéralisante éventuelle dont le traitement pourrait alors prévenir l'évolution sévère de certaines ostéonécroses dites "primitives".

-:-

I°- L'ASSOCIATION D'UNE OSTEONECROSE DES DEUX TETES FEMORALES ET D'UNE OSTEOMALACIE PAR INTOLERANCE AU LACTOSE paraît exceptionnelle , puisqu'il n'existe pas d'autre cas retrouvé dans la littérature.

Notre malade est atteinte de ces deux troubles.

2°- L'OSTEONECROSE ASEPTIQUE des deux têtes fémorales est :

a) révélée par des douleurs et une limitation de la mobilité des coxo-fémorales.

b) affirmée par les images radiologiques qui précisent l'atteinte bilatérale.

c) d'évolution rapidement destructrice.

d) primitive de prime abord

Aucune des étiologies habituellement évoquées n'est retrouvée, ni traumatisme (micro ou baro), ni surcharge pondérale, ni goutte, ni diabète, ni hyperlipidémie. Il n'y a pas d'imprégnation éthylique, pas d'incidence d'une profession pénible, pas de rôle favorisant d'une dysplasie, Enfin et surtout pas de corticothérapie.

3°- L'OSTEOMALACIE EST UNE DECOUVERTE D'EXAMEN SYSTEMATIQUE, sans qu'aucun signe n'ait attiré l'attention.

a) Cette ostéomalacie est muette cliniquement, et radiologiquement : il n'y a ni déminéralisation, ni strie de LOOSER-MILKMAN.

b) Son expression est purement biologique et consiste en calciuries très basses, résistantes à la vitamine D, tous les autres signes biologiques de l'ostéomalacie étant absents.

c) Les données histologiques confirment la déminéralisation osseuse.
Une large bordure ostéoïde est constatée à la ponction biopsie de crête iliaque et à l'examen microscopique de la tête fémorale prélevée lors de l'intervention, après un long traitement par la vitamine D. L'absence d'examen d'os non décalcifié NE PERMET PAS D'AFFIRMER ou D'INFIRMER l'existence du FRONT de CALCIFICATION.

d) Les recherches étiologiques mettent en évidence une INTOLERANCE AU LACTOSE

Elle est affirmée par :
. L'épreuve de charge orale en Lactose (diarrhée et courbe plate)
. Le dosage de la lactase in situ (chiffre bas)
. La biopsie jéjunale (aspect de grêle inflammatoire mais sans atrophie villositaire)

4°- LES RELATIONS ENTRE LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE ET LE LACTOSE SONT BIEN CONNUES

a) Le lactose favorise l'absorption intestinale du calcium.

b) La présence d'une intolérance au lactose au cours de l'ostéoporose a été plusieurs fois mise en évidence.

c) Le lactose agit également sur l'os qu'il protègerait de l'ostéomalacie.

d) Le mécanisme intime de cette relation est actuellement inconnu.

e) Les épreuves faites chez notre malade affirment l'intolérance au lactose et expliquent la survenue de l'ostéomalacie.

f) Il existe dans la littérature un autre cas d'ostéomalacie par intolérance au lactose et la rareté de cette association, en regard de celle qui concerne l'ostéoporose n'est peut être qu'apparente, parce que non systématiquement recherchée.

5°- L'ASSOCIATION OSTEONECROSE, OSTEOMALACIE NE NOUS PARAIT PAS ETRE UNE SIMPLE COINCIDENCE

Le rôle fragilisant de l'ostéomalacie par intolérance au lactose a certainement été déterminant, sinon dans la survenue de l'ostéonécrose, tout du moins dans la sévérité de son évolution.

Vu :
Le Président :

Signé : S. de SEZE

Vu :
Le Doyen :

Signé : E. FOURNIER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

# BIBLIOGRAPHIE

-:-

1) AURICCHIO S., RUBINO A., LANDOLT M., SEMENZA A., PRADER A.
Isolated intestinal lactase deficiency in the adult.
Lancet, 1963, 2, 324.

2) BAYLESS T.M., ROSENWEIG N.S. - A racial difference in incidence of lactase deficiency.
J. Amer. Med. Ass. 1966, 197, 968.

3) BERGHEIM O. - Intestinal chemistry, carbohydrate and calcium and phosphate absorption.
J. Biol. Chem., 1926, 70, 35-45.

4) BERNIER J.J., RAMBAUD J.C., SRAER J.D. - Influence du lactose sur l'absorption intestinale du calcium. Revue de la littérature consacrée aux travaux expérimentaux. Arch. franç. Mal. App. Dig., 1967, 56, 195-205.

5) BIRDWELL, FINLAYSON - Lactose and intestinal absorption of calcium. Investigative urology (Baltimore) 1970, 7, 433-441.

6) BIRGE S.J., KEUTMANN H.T., CUATRECASAS P., WHEDON C.D.
Osteoporosis, intestinal lactase deficiency and low dietary calcium intake.
New England J.Med. 1967, 276, 445-447.

7) BLOCH-MICHEL H., BENOIST M., MANGIN A.
Une nouvelle complication de la corticothérapie, l'ostéonécrose aseptique.
Bull. Soc. Med. Hôp. de Paris 1961, 77, 1026-1034.

8) BLOCH-MICHEL H., BERNIER J.J., RAMBAUD J.C., GORINS A., DUSSART N., SELMES J.
Ostéomalacie avec intolérance au lactose.
Rev. Rhum. 1968, 35, 617-620.

9) BLOCH-MICHEL H., GORINS A., ROSENBAUM H., DUSSART N.
L'ostéoporose cortisonique.
Sem. Hôp. Paris 1966, 42, 7-12.

10) CHARLEY P.J., BIDUHENDRA S., STITT C.F., STALTMAN P.
Chelation of ion by sugar.
Biol. and Bioph. Acta, 1963, 69, 313-321.

11) CHARLEY P.J., STALTMAN P. - Chelation of calcium by lactose its rde in transport mechanisms.
Science, 1963, 139, 1205-1206.

12) CHUNG M.H., McGILL D.B. - Lactase deficiency in orientals.
Gastro Enterology, 1968, 54, 22.

13) CONDON J.R., NASSIM J.R., MILLARD F.J.C., HILBE A., STAINTHORPE E.M. Calcium and phosphorus metabolism in relation to lactose tolerance.
Lancet, 1970, I, 1027-1029.

14) COOK G.C., KAJUBY S.K. - Tribal incidence of lactase deficiency in uganda.
Lancet, 1966, 1, 725.

15) COSTE F., MASSIAS P., CHAFI-ZADEH - Ostéonécrose primitive de la tête fémorale et malformations congénitales de la hanche.
Rev. Rhum. 1962, 10, 575-577.

16) CRANE R.K. - Enzymes and malabsorption : a concept of brush border membrane disease.
Gastroenterology, 1966, 50, 254.

17) CRANE R.K. - Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugars.
Ped. Proc. 1962, 21, 821.

18) CUATRECASAS P., LOCKWOOD D.H., CALDWELL J.R.
Lactase deficiency in the adult. A common occurence. Lancet, 1965, 1, 14.

19) DEBRAY C.H., CERF M. - Diagnostic clinique et biologique des malabsorptions d'origine intestinale.
Rev. Prat. 1965, 15 - 537.

20) DEBRAY C.H., RUBENS-DUVAL A., KAPLAN G., CERF M., MARCHE C., VILLIAUMEY J. - Ostéomalacie avec entéropathie au gluten. Rev. Rhum. 1968 - 6 - 303.

21) DESPROGE S., GOTTERON R., LOUBET R., DUNOYER J., LAURES J.C. Enquête anatomopathologique sur les têtes fémorales prélevées lors des arthroplasties de hanches. Rev. Rhum. 1971 - 38 - 623-630.

22) EICHOLZ A., CRANE R.H. - Studies on the organization of the brush border in intestinal epithelial cells. J. Cell. Biol., 1965, 26, 687.

23) FOURNIER P. - Influence du lactose sur l'utilisation du calcium et sur l'ossification. Path. Biol. 1965, 13, 143-151.

24) FOURNIER P., DUPUIS Y. - Influence d'une ingestion forte et continue de lactose sur la concentration des organes en calcium et sur la morphologie des dents et des os du rat âgé. C.R. Acad. Sci. (Paris) 1964, 259, 2132-2135.

25) FOURNIER P., DUPUIS Y. - Le lactose facteur indispensable agit comme inhibiteur du métabolisme énergétique. C.R. Acad. Sci. (Paris) - 1963, 256, 2238-2241.

26) FOURNIER P., DUPUIS Y. - Effets comparés du lactose et de l'acide malonique, notamment sur l'utilisation du calcium par le rat. C.R. Acad. Sci. (Paris), 1964, 258, 337-340.

27) GADRAT J., FREXINOS J., BASHOUN A. - Les déficits en disaccharidases chez l'adulte. Med. Int. 1969, 4, 749-768.

28) GRAY G.H., WALTER J.W. - Lactase deficiency in the adult. Lancet, 1965, 1, 493.

29) HAEMMERLI U.P., KISTLER H., AMMAN R., MARTHALER R., SEMENZA T., AURICCHIO S., PRADER A. Acquired milk intolerance in the adult caused by lactose malabsorption due to a selective deficiency of intestinal lactase activity. Amer. J. Med., 1965, 38, 7.

30) HARRIS O.D. - $Ca^{47}$ studies in adult coeliac disease and other gastro intestinal conditions with particular reference to osteomalacia.
Scand. J. Gastroent. 1970, 5, 169-175.

31) KNUDSEN K.B., BRADLEY E.M., LECOCQ R., BELLAMY H.M., WELSH J.O. - Effect of fasting and refeeding on the histology and disaccharidase activity on the human intestine.
Gastroenterology, 1968, 55, 46.

32) LABAT M.L. - Effet de l'actinomycine b sur l'absorption intestinale du calcium provoquée par le lactose.
C.R. Acad. Sci. Paris (b) 272 - 2005-2008.

33) LAWS J.W., NEALE G. - Radiological diagnosis of disaccharidase deficiency.
Lancet, 1966, 139, 7455.

34) LEHNINGER A.L. - Inhibition of A.T.P. induced contraction of mitochondria by polyhydroxylie compounds.
J. Biochem. (Japan) 1961, 49, 553-560.

35) LEHNINGER A.L. - Respiration dependent accumulation of inorganic phosphate and ca ions by rat liver mitochondria.
Biochem. Biophys. Res. Commun, 1963, 10, 444-448.

36) LEJEUNE E., BOUVIER M., QUENEAU P., THOMAS J.D., DEPLANTE JP. Les ostéoses décalcifiantes de la corticothérapie.
Colloque thérapeutique Ciba 1er volume
Aix-les-Bains, 1971, 77-87.

37) LENGEMAN F.W. - The site of action of lactose in the inhancement of calcium utilization.
J. Nutrition, 1959, 69, 23-27.

38) LENGEMAN F.W., WASSERMAN R.H., COMAR C.L.
Studies on the enhancement of radiocalcium and radio strontium absorption by lactose in the rat.
J.Nutrition, 1959, 68, 443-456.

39) LONDON D.R., CUATRECASAS P., BIRGE S.J., SEGAL S.
Metabolism of lactose by intestinal mucosa from normal and lactase deficient subjects.
Brit. Med. J. 1967, 1, 524-526.

40) LOUYOT P., GAUCHER A., POUREL J., MONTET Y., TAMISIER J.
De quelques problèmes posés par l'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale.
Rev. Rhum. 1971, 38, 201-215.

41) Mc MICHAEL H.B., WEBB J., DAWSON A.M. - Lactase deficiency in adults. A cause of "functionnal" diarrhea. 1965, 7388-717.

42) NEWCOMER A.D., Mc GILL D.B. - Lactose tolerance tests in adults with normal lactase activity. Gastroenterology 1966, 50, 340.

43) NEWCOMER A.D., Mc GILL D.B. - Disaccharidase activity in the small intestin. Prevalence of lactose deficiency in 100 healthy subjects. Gastroenterology, 1967, 53, 881.

44) PANSU D., CHAPUY C., VIGNON G. - Action de certains sucres sur l'absorption du calcium. Rev. Rhum. 1971, 38, 533-538.

45) RAVAULT P.P., LEJEUNE E., COLOMB D., FRIES D. L'ostéonécrose de la tête fémorale au cours de la corticothérapie. Rev. Rhum. 1962, 29, 546-550.

46) REY J., FREZAL J. - Les anomalies des disaccharidases. Arch. Franç. Ped. 1967, 24, 25.

47) ROBINSON C.S., DUNCAN C.W. - Effect of lactose and acid base value of diet on hydrogen ion concentration of intestinal contents of the rat and their possible influence on calcium absorption. J.Biol. Chem. 1934, 92, 435-447.

48) RUBBENS-DUVAL A., VILLIAUMEY J., KAPLAN G., CERF M., DUCHIER J., GOVIN B., MARCHE C. Etude des perturbations du métabolisme du lactose au cours de l'ostéoporose primitive. Rev. Rhum. 1970, 37, 639-644.

49) RUFFIE R., FOURNIE A., AYROLLES Ch. - Résultats de la phlébographie per-trochantérienne dans les ostéonécroses primitives de la tête fémorale chez l'adulte. Rev. Rhum. 1962, 29.

50) RUTISHAUSER E., FORESTIER J., HERBERT J.J., RABINOWICZ Th., GRASSET E. - Aspects anatomo-cliniques des arthropathies de la hanche. Rev. Rhum. 1952, 19, 869-898.

51) SCHACHTER D., KIMBERG P.V., SCHENKEN H. - Active transport of calcium by intestine : action and bio-allay of vitamine D.
Amer. J. Physiol., 1961, 200, 1263-1271.

52) SCHEEHY T.W., ANDERSON P.R., BAGGS B.E.
Carbohydrate studies in tropical sprue.
Amer. J. Dig. Dis. 1966, 11, 461.

53) SCHWOB R.A., DUPARC J., LAMBERT P., ROUSSEAU J.C.,GADOT J.
Ostéonécrose aseptique idiopathique des têtes humérales et des têtes fémorales.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1965, 116, 1415-1426.

54) SERRE H., SIMON L. - L'ostéonécrose primitive de la tête fémorale chez l'adulte. I - aspects symptomatiques II - Histologie et pathogénie.
Rev. Rhum. 1962, 29, 527-545.

55) SEZE de S., BERNIER J.J., CAROIT M. - Un cas d'ostéomalacie par malabsorption de mécanisme inhabituel au cours d'un syndrome de l'anse Borgne.
Rev. Rhum. 1972- 39.

56) SEZE de S., LEQUESNE M., WELFLING J. - La nécrose primitive de la tête fémorale : notre expérience de cinq ans.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp.Paris 1963, 114, 1147-1153.

57) SEZE de S., MAZABRAUD A. - La nécrose parcellaire de la tête fémorale.
Rev. Rhum. 1971, 1, 1-15.

58) STAUFFERT M., CLAYTON R. - The direct action of vitamin D and lactose on bone in osteomalacia.
J. Clin. Invest. 1967, 46, 1199.

59) VAUGHAN O.W., FILER L.J. - Emhancing action of certain carbonhydrate in the intestinal absorption of calcium in the rat.
J. Nut. 1960, 71, 10-14.

60) VIGNON O., PANSU D., CHAPUY C. - Les ostéoses décalcifiantes par malabsorption de l'adulte.
Rev. Rhum. 1969, 12, 647-654.

61) WASSERMAN R.H. - Lactose-stimulated intestinal absorption of calcium : a theory.
Nature, 1964, 201, 997-999.

62) WASSERMAN R.H., LANGEMANN F.W. - Further observation on lactose stimulation of the gastro-intestinal absorption of calcium and strontium in the rat.
J. Nutrition, 1960, 70, 377-384.

63) WASSERMANN R.H., TAYLOR A.N., COMAR C.L.
Lactose and the transit of calcium and strontium accross the rat intestine.
Fed. Proc., 1961, 20, 292-296.

64) WELFLING J. - Embolies micro-particulaires et nécrose de la tête fémorale chez l'adulte.
Rev. Rhum. 1967, 3, 126.

65) WELSH J.D. - Commentary.
Amer. J. Dig. Dis., 1967, 12, 424.

66) WELSH J.D., JACK D., VICTOR ROHRER HD., WALKER A.
Human Intestinal Disaccharidase activity.
Arch. Intern. Med. 1966 - 117, 488-503.

67) WELSH J.D. - On the lactose tolerance test.
Gastroenterology 1966, 51, 445.

-:-

# S E R M E N T

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !